

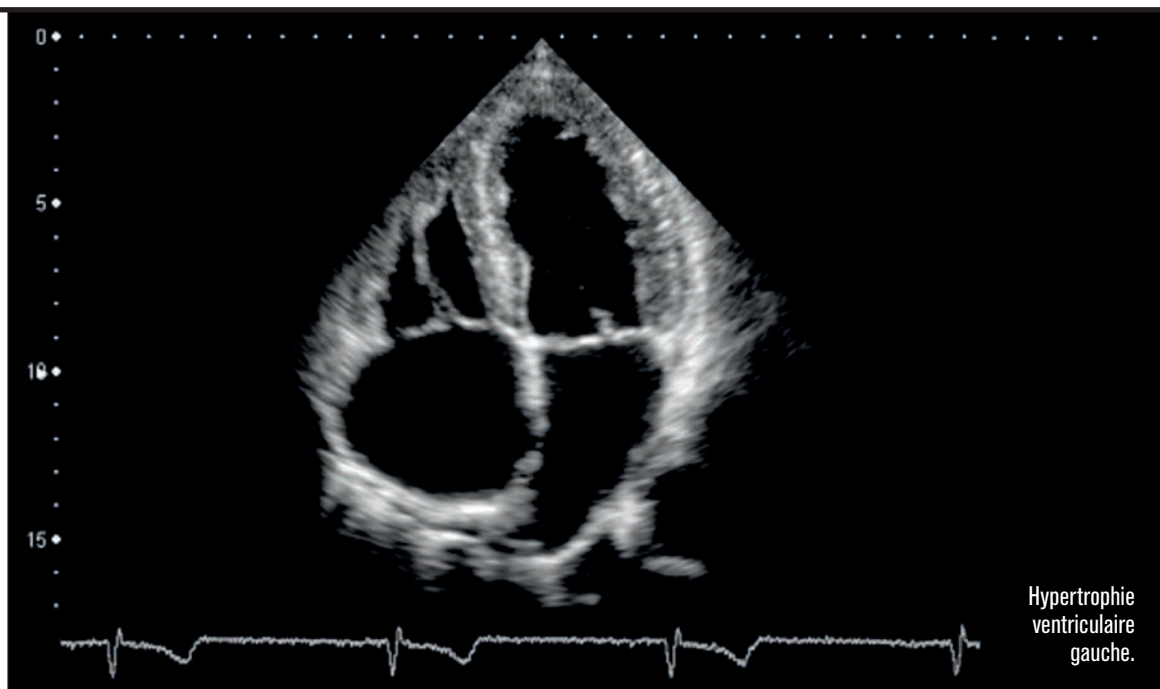
SYNDROMES CARDIO-RÉNAUX

DOSSIER ÉLABORÉ
SELON LES CONSEILS
SCIENTIFIQUES
DU ^{PR} ÉRIC THERVET

Service de
néphrologie, Hôpital
européen Georges-
Pompidou, Assistance
publique-Hôpitaux
de Paris, université
Paris-Descartes,
Inserm, Paris Centre
de recherche
cardiovasculaire,
Paris, France

eric.thervet@aphp.fr

É. Thervet déclare
n'avoir aucun lien
d'intérêts.



PHOTOTAKE/PDSN / BSIP

Les syndromes cardio-rénaux sont une entité « ressentie » depuis longtemps par les cliniciens, qui a pris récemment une nouvelle actualité. Cela est secondaire à une augmentation épidémiologique liée au vieillissement de la population et à une meilleure survie des patients ayant un seul organe atteint. Une meilleure classification, simple, est utilisée reprenant comme critères l'atteinte initiale et son caractère aigu ou chronique. Les connaissances physiopathologiques se sont également développées et ne sont plus cantonnées à une vision hémodynamique. Enfin, tout cela a permis de proposer une meilleure prise en charge des patients pouvant aller jusqu'à la transplantation du ou des organes défaillants.

Éric Thervet

Syndromes cardio-rénaux : définition et classification

Cœur et rein : leurs défaillances se potentialisent

BRUNO MOULIN

Service de néphrologie
et transplantation,
Hôpitaux universitaires
de Strasbourg,
Strasbourg, France

moulin@unistra.fr

B. Moulin n'a pas
transmis de
déclaration d'intérêts.

L'expression « syndrome cardio-rénal » fait référence aux conséquences d'une dysfonction aiguë ou chronique du cœur ou du rein sur l'autre organe.

Une classification en cinq syndromes

Dans ce contexte, on distingue selon la classification proposée par l'*Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) [tableau]¹ les syndromes cardio-rénaux aigus (type 1) ou chroniques (type 2) où une dysfonction cardiaque aiguë ou chronique est responsable d'un dysfonctionnement rénal aigu ou chronique. À l'opposé, les syndromes rénocardiaques correspondent à une altération aiguë (type 3) ou chronique (type 4) de la fonction rénale impactant la fonction cardiaque. Enfin, le syndrome cardio-rénal de type 5 est observé dans des pathologies se compliquant simultanément de lésions cardiaques et rénales (diabète, amylose, pathologies auto-immunes...).

Syndrome cardio-rénal de type 1

Les causes d'insuffisance cardiaque aiguë responsables du syndrome cardio-rénal de type 1 conduisant à une insuffisance rénale aiguë correspondent habituellement à quatre situations différentes : un choc cardiogénique au cours d'un syndrome coronaire aigu, une défaillance cardiaque brutale à prédominance droite (péricardite), une décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque congestive chronique et un œdème pulmonaire hypertensif (flash OAP) dans un contexte d'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée du ventricule gauche. L'insuffisance rénale est dans un premier temps de nature fonctionnelle (vasomotrice) et peut s'améliorer rapidement, parallèlement à la correction des anomalies hémodynamiques. En revanche, en cas d'état de choc ou de collapsus hémodynamique prolongé, une nécrose tubulaire ischémique peut s'installer et en retour être responsable d'une aggravation de la situation hémodynamique du patient.

Syndrome cardio-rénal de type 2

Le syndrome cardio-rénal de type 2 correspond à un contexte d'insuffisance cardiaque chronique congestive, quelle qu'en soit la nature, responsable au long cours d'une dysfonction rénale chronique. Cette insuffisance rénale peut également dans un premier temps

être directement liée à une hypoperfusion rénale mais, avec le temps, l'hypoperfusion rénale chronique peut être responsable de lésions de fibrose interstitielle et de l'installation d'une maladie rénale chronique compliquant en retour un retentissement sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Notamment les traitements diurétiques aux posologies « habituelles » deviennent progressivement insuffisants et les bloqueurs du système rénine-angiotensine plus difficilement prescrits du fait de l'insuffisance rénale.

Syndrome cardio-rénal de type 3

Le syndrome cardio-rénal (ou rénocardiaque) de type 3 est observé en cas d'insuffisance rénale aiguë secondaire à une nécrose tubulaire ischémique ou à une glomérulonéphrite aiguë. La rétention hydrosodée et les anomalies électrolytiques induites par l'insuffisance rénale aiguë vont notamment, si la prise en charge est retardée, être responsables d'une défaillance cardiaque avec en premier lieu un risque d'œdème pulmonaire aigu et/ou d'arythmie ventriculaire et d'arrêt cardiaque.

Syndrome cardio-rénal de type 4

Le syndrome cardio-rénal (ou rénocardiaque) de type 4 fait référence à une situation très fréquente où la maladie rénale chronique, au fur et à mesure de sa progression, va être responsable d'un retentissement cardiaque directement lié aux anomalies hémodynamiques et métaboliques associées à la réduction néphronique et au syndrome urémique. Les facteurs de risque traditionnels sont très présents chez les patients ayant une insuffisance rénale, et un certain nombre de facteurs spécifiques à ces patients participent au développement de la cardiopathie urémique et à l'aggravation du risque cardiovasculaire global. L'hypertrophie ventriculaire gauche, la dysfonction diastolique du ventricule gauche, le risque accru de troubles du rythme et de mort subite, la coronaropathie sont favorisés entre autres par l'hypertension artérielle, l'anémie, les troubles électrolytiques et phosphocalciques.

Syndrome cardio-rénal de type de type 5

Le syndrome cardio-rénal de type 5 correspond à une situation théorique où une pathologie systémique progresse simultanément dans les deux organes, le cœur et les reins. Des affections chroniques comme l'hyper-

SYNDROMES CARDIO-RÉNAUX

CLASSIFICATION DES SYNDROMES CARDIO-RÉNAUX

Syndromes cardio-rénaux	Appellation	Description	Situations
Type 1	Syndrome cardio-rénal aigu	Dysfonction cardiaque aiguë conduisant à une insuffisance rénale aiguë	Décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque congestive) OAP hypertensif avec FEVG préservée Insuffisance cardiaque droite sévère
Type 2	Syndrome cardio-rénal chronique	Dysfonction cardiaque chronique responsable d'une insuffisance rénale chronique	Insuffisance cardiaque congestive
Type 3	Syndrome réno-cardiaque aigu	Retentissement cardiaque d'une insuffisance rénale aiguë	Insuffisance cardiaque aiguë au décours d'une IRA secondaire à un état de choc ou d'une glomérulonéphrite aiguë
Type 4	Syndrome réno-cardiaque chronique	Retentissement cardiaque de la maladie rénale chronique	Hypertrophie ventriculaire gauche et dysfonction diastolique
Type 5	Syndrome cardio-rénal secondaire	Maladies « systémiques » conduisant à une altération simultanée des fonctions cardiaque et rénale	Diabète, amylose, maladies de système immunologiques

Tableau. FEVG : fonction d'éjection ventriculaire gauche ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; OAP : œdème aigu du poumon.

tension artérielle, le diabète, l'amylose, le lupus systémique, la sclérodermie, la sarcoïdose peuvent être responsables d'une atteinte simultanée des deux organes mais, en pratique, contribuent également à des tableaux de syndrome cardio-rénal de type 2 ou 4.

En pratique clinique, ce sont les syndromes cardio-rénaux de types 1 et 2 qui justifient le recours au néphrologue pour des patients initialement pris en charge en cardiologie.

Insuffisance cardiaque : une prévalence très élevée de l'atteinte rénale

L'altération de la fonction rénale est une situation fréquente au cours de l'insuffisance cardiaque. Sa prévalence est de 30 à 40 % des cas selon les études et la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Dans l'étude ADHERE², près de 60 % des patients hospitalisés pour une décompensation cardiaque aiguë avaient un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 60 mL/min/1,73 m². La plupart des études ont utilisé l'augmentation de 26 µmol/L (3 mg/L) de la créatininémie ou de plus de 25 % de sa valeur de base pour définir l'insuffisance rénale du syndrome cardio-rénal de type 1. Cette définition conduit à une prévalence de 27 à 45 % de syndrome cardio-rénal de type 1.³

La prévalence du syndrome cardio-rénal de type 2 rapportée dans les grands essais sur l'insuffisance cardiaque s'établit à un niveau similaire de 30 à 60 % des cas. De plus, d'après des études observationnelles ré-

centes, la sévérité de l'insuffisance rénale observée chez les patients admis pour décompensation cardiaque aiguë semble augmenter avec le temps, suggérant la prise en charge en milieu hospitalier de patients aux conditions hémodynamiques de plus en plus précaires.⁴ Enfin, il peut apparaître difficile de distinguer le facteur causal initial du fait de la simultanéité de la défaillance des deux organes, le groupe de consensus de l'ADQI recommande alors de classer les patients en syndrome cardio-rénal de type 2 + 4.¹

Facteurs prédictifs du syndrome cardio-rénal

Plusieurs facteurs associés à la présence d'une insuffisance rénale chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ont été identifiés dans des études menées ces 10 dernières années. Ainsi, l'âge, le sexe masculin, le diabète, l'origine ischémique de l'insuffisance cardiaque, une pression systolique basse, une réponse neuro-hormonale marquée, un syndrome œdémateux et le recours à de fortes doses de diurétiques sont associés de façon indépendante au risque d'insuffisance rénale.⁵ Les études observationnelles montrent également que, contrairement à une idée reçue, l'altération de la fonction rénale ne requiert pas obligatoirement une baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Dans l'étude CHARM (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*), l'incidence de l'insuffisance rénale était similaire dans les groupes avec FEVG préservée (34 %) ou altérée (33 %).⁶

Une augmentation significative de la morbi-mortalité

Les syndromes cardio-rénaux de types 1 et 2 sont associés de façon indépendante à une augmentation de la morbi-mortalité. Dans le registre ADHERE, le risque relatif de mortalité intrahospitalière est multiplié par 3,5 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.² De même, une augmentation de la créatininémie de 26 µmol/L est un facteur prédictif de la mortalité hospitalière et de la durée d'hospitalisation.⁷ Ainsi le syndrome cardio-rénal de type 1 ou 2 est une situation fréquemment rencontrée au cours de l'insuffisance cardiaque congestive et apparaît associé à une augmentation du risque de morbi-mortalité significative.

MIEUX IDENTIFIER LES PATIENTS ET ORIENTER LA RECHERCHE

Au cours de ces dernières années, la compréhension des phénomènes physiopathologiques liant les répercussions aiguës ou chroniques de la dégradation de la fonction du cœur ou du rein sur l'autre organe a bénéficié d'un regain d'attention. Le syndrome cardio-rénal a ainsi fait l'objet de récentes publications visant à proposer une définition et une classification qui permettent de mieux identifier les patients au sein des cohortes et d'aider à la mise en place de protocoles d'études thérapeutiques. 

RÉFÉRENCES

1. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al.; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2009;31:703-11.
2. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J ; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007;13:422-30.
3. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-7.
4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Secular trends in renal dysfunction and outcomes in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail* 2006;12:257-62.
5. Anand IS, Bishu K, Rector TS, Ishani A, Kuskowski MA, Cohn JN. Proteinuria, chronic kidney disease, and the effect of an angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with moderate to severe heart failure. *Circulation* 2009;120:1577-84.
6. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al.; Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-8.
7. Gottlieb S. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:136-41.

RÉSUMÉ SYNDROMES CARDIO-RÉNAUX : DÉFINITION ET CLASSIFICATION

Les syndromes cardio-rénaux font référence aux conséquences cliniques et métaboliques de la défaillance aiguë ou chronique du cœur ou du rein sur l'autre organe. Des études récentes ont permis de mieux préciser les phénomènes physiopathologiques à l'origine des différents types de syndromes cardio-rénaux et de proposer une nouvelle classification. Le type 1 correspond à une défaillance cardiaque brutale (choc cardiogénique, décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque congestive) induisant une dysfonction rénale aiguë. Dans le type 2, la défaillance cardiaque est chronique (insuffisance cardiaque congestive) et induit des lésions rénales chroniques sur le long terme. À l'inverse, les types 3 (aigu) ou 4 (chronique) correspondent à une situation de défaillance rénale aiguë (insuffisance

rénale aiguë par nécrose tubulaire secondaire à un collapsus prolongé...) responsable d'une défaillance cardiaque aiguë (insuffisance ventriculaire gauche et œdème pulmonaire) ou au contraire chronique (glomérulonéphrite chronique, polykystose...) conduisant à des altérations cardiaques chroniques (hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, troubles du rythme...). Enfin, la défaillance des deux organes peut être simultanée au cours d'une maladie systémique ou métabolique (diabète) correspondant au type 5. Les études épidémiologiques soulignent la fréquence des syndromes cardio-rénaux de types 1 et 2 et l'impact particulièrement délétère de l'insuffisance rénale sur le pronostic à court et moyen terme de l'insuffisance cardiaque. Cette classification a pour intérêt essentiel de permettre de mieux identifier les patients et d'aider à la mise en place d'études thérapeutiques.

SUMMARY CARDIORENAL SYNDROMES: DEFINITION AND CLASSIFICATION

Cardiorenal syndromes refer to clinical and metabolic consequences of acute and chronic heart failure or kidney disease on other organ. Recent studies have further clarified the pathophysiological mechanisms behind the different types of cardiorenal syndromes and propose a new classification. The cardiorenal syndrome type 1 corresponds to an acute heart failure (cardiogenic shock, acute decompensated congestive heart failure) which induces acute renal dysfunction. In the cardiorenal syndrome type 2 heart failure is chronic (congestive heart failure) and induces chronic kidney damages in the long term. Whereas the renocardiac syndrome type 3 (acute) or 4 (chronic) corresponds to either acute renal failure situation (acute

renal failure with tubular necrosis secondary to acute collapsus...) responsible for acute heart failure (left ventricular failure and pulmonary edema) or chronic (chronic glomerulonephritis, polycystic...) leading to chronic heart alteration (left ventricular hypertrophy, heart failure, arrhythmias...). Finally, the failure of both organs can be simultaneous and secondary to a systemic or a metabolic disease (amyloidosis, diabetes) and corresponds to cardiorenal syndrome type 5. Epidemiological studies highlight the high incidence of cardiorenal syndromes type 1 and 2 and particularly the deleterious impact of renal impairment on the short and medium term prognosis of heart failure. This classification is of essential interest for better identification of patients and help for the development of therapeutic studies.

Physiopathologie des syndromes cardio-rénaux

Des mécanismes bien plus complexes que la simple hypothèse « hypoperfusion rénale »

Les syndromes cardio-rénaux sont des situations cliniques fréquentes, et cette fréquence croît avec le temps compte tenu de l'allongement de la durée de vie et de la meilleure connaissance de leur existence et de leur définition.

Ils ont beaucoup bénéficié d'une meilleure compréhension des phénomènes physiopathologiques sous-jacents pour améliorer leur diagnostic et leur prise en charge.

Pendant de nombreuses années, les syndromes cardio-rénaux de types 1 et 2 ont été généralement rattachés à une altération de la fonction rénale secondaire à une hypoperfusion causée par un défaut initial de la fonction de la pompe cardiaque.¹ Cependant, cette idée est considérée comme une simplification excessive d'une physiopathologie beaucoup plus complexe. L'importance de l'interaction bidirectionnelle entre le cœur et les reins et l'impact de nombreux autres facteurs sur cette interaction ont été démontrés dans la pathogenèse des syndromes cardio-rénaux.

Mécanismes hémodynamiques directs : l'importance de la congestion veineuse

La première explication est que le syndrome cardio-rénal débute par une dysfonction systolique ventriculaire gauche, qui conduit à une diminution du flux sanguin rénal. Cette diminution donne lieu à l'activation des mécanismes de rétention de fluide, ce qui aggrave la capacité de la pompe cardiaque qui, à son tour, crée un cercle vicieux.² Même si ce mécanisme a encore un sens en tant que facteur contribuant au syndrome cardio-rénal, son rôle en tant que composant physiopathologique principal du syndrome cardio-rénal ou même comme le facteur hémodynamique essentiel sous-jacent a été contesté par des découvertes récentes.

De fait, l'association entre l'insuffisance rénale et l'insuffisance cardiaque, et l'effet de cette association, existent même chez des patients insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée. En outre, la pression veineuse centrale élevée est une cause importante de dysfonction rénale qui est

souvent négligée, même si elle est connue depuis plusieurs décennies dans un modèle animal de rat au cours duquel la pression de perfusion normale a été maintenue tandis que la pression veineuse a été augmentée. Dans cette étude, l'augmentation de la pression veineuse entraîne une réduction significative du débit de filtration glomérulaire, de l'excrétion de sodium, et de l'excrétion fractionnelle de sodium. Ces phénomènes sont complètement réversibles lorsque la pression veineuse est restaurée à ses niveaux de base. Chez l'homme, une étude a suggéré une association entre l'insuffisance tricuspidale et la réduction du débit de filtration glomérulaire. Enfin, une étude a conclu que la congestion veineuse était le facteur hémodynamique le plus important provoquant l'aggravation de fonction rénale.

Par ailleurs, on sait que l'augmentation de la pression intra-abdominale est associée à une altération de la fonction rénale.³

Des mécanismes neuro-hormonaux compensatoires puis préjudiciables

L'hypoperfusion, comme cela se produit dans l'insuffisance cardiaque, active des voies neuro-hormonales. Dans des situations physiologiques, ce mécanisme compensatoire est bénéfique, mais il peut devenir préjudiciable en initiant et en maintenant un cercle vicieux en cas de syndrome cardio-rénal.

Système nerveux autonome

L'hyperactivité sympathique est l'un des mécanismes compensateurs finalement nocifs qui se produisent chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et de syndrome cardio-rénal. Durant l'insuffisance cardiaque, il existe une hyperactivité adrénergique persistante, une régulation négative disproportionnée des récepteurs bêta-1 adrénergiques du myocarde conduisant à une diminution de la proportion de récepteurs bêta-1/bêta-2 et des mécanismes défectueux de la transduction récepteur-signal. Les effets protecteurs des agents bloquant les récepteurs bêta adrénergiques sur cet élément sont la raison pour laquelle ils ont pu être considérés de façon un peu provo-

ÉRIC THERVET*

Service de néphrologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, université Paris-Descartes, Inserm, Paris, Centre de recherche cardiovasculaire, Paris, France

eric.thervet@aphp.fr

É. Thervet déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

catrice comme des agents « inotropes positifs » en cas d'insuffisance cardiaque.⁴ Que cet effet direct potentiel de suractivité sympathique constante ait une conséquence sur la fonction rénale et que son élimination puisse affecter la fonction rénale reste putatif. L'augmentation de l'activation sympathique du rein et de la libération de catécholamines dans le cadre d'une réduction de la clairance des catécholamines secondaire à l'altération de la fonction rénale fait aussi partie du cycle vicieux de la détérioration de la dysfonction rénale et de l'insuffisance cardiaque.

Système rénine-angiotensine-aldostérone

La diminution de la perfusion rénale stimule la sécrétion de rénine, qui à son tour active le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). La vasoconstriction qui en résulte et qui se traduit par une augmentation de la post-charge et par conséquent une diminution du débit cardiaque, est un nouveau cercle vicieux dans la pathogenèse du syndrome cardio-rénal. Cependant, l'activation du SRAA a d'autres effets importants dans la pathogenèse du syndrome cardio-rénal.

Par exemple, il a été démontré que l'angiotensine II a un rôle important dans la synthèse rénale de cytokines pro-inflammatoires, la régulation de la prolifération cellulaire, de la fibrose et de l'apoptose ainsi que pour l'apparition d'une hypertrophie myocardique et d'une dysfonction vasculaire endothéliale.⁵

Les récepteurs aux minéralo-corticoïdes qui fixent l'aldostérone sont présents dans les cardiomyocytes et les fibroblastes cardiaques. L'aldostérone joue un rôle pour la dilatation, l'hypertrophie et l'insuffisance cardiaque. Une étude animale récente a montré que la suppression des récepteurs minéralocorticoïdes dans les cardiomyocytes préserve de la dilatation et de la défaillance du ventricule gauche secondaire à une augmentation de la pression. L'augmentation de l'aldostérone plasmatique est associée avec l'inflammation et la fibrose du cœur et des vaisseaux.⁶ L'aldostérone peut également favoriser la dysfonction endothéliale.⁵

Arginine vasopressine

Les taux plasmatiques de l'arginine vasopressine augmentent en cas d'insuffisance cardiaque.⁷ Cette augmentation des niveaux d'arginine vasopressine provoque non seulement une vasoconstriction *via* les récepteurs de la vasopressine V1 et une augmentation consécutive de la post-charge, mais peut aussi produire une rétention d'eau par l'intermédiaire des récepteurs V2 de la vasopressine, qui sont les médiateurs de l'activité antidiurétique de l'arginine vasopressine. Cette combinaison augmente encore le cercle vicieux hémodynamique du syndrome réno-cardiaque.

Adénosine

L'adénosine est connue pour avoir des effets régulateurs sur la fonction rénale par le biais du récepteur d'adénosine A1. L'effet est complexe et varie selon les différents

segments du rein. L'effet global est une diminution du débit de filtration glomérulaire, une augmentation de la réabsorption tubulaire proximale de sodium et une résistance aux diurétiques. Une augmentation des concentrations en adénosine plasmatique a été décrite chez des patients ayant une insuffisance cardiaque. L'augmentation de la production d'adénosine durant une hypoxie peut exister chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Par conséquent, la dysrégulation de l'adénosine peut générer un autre cycle d'autodégradation et contribuer à la physiopathologie du syndrome cardio-rénal.⁸

Médiateurs inflammatoires et lésions oxydatives

La contribution des réactions inflammatoires et des lésions oxydatives dans la pathogenèse de l'insuffisance cardiaque, de l'insuffisance rénale, et du syndrome cardio-rénal a été aussi évoquée.

L'association de l'inflammation avec l'anémie et la cachexie est également bien connue. En fait, l'inflammation et le stress oxydatif sont des voies communes reliant ces conditions pathologiques, à savoir l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, l'anémie et la cachexie. En plus des effets hémodynamiques directs par le biais de la rétention sodée et hydrique et par la vasoconstriction, il a été montré que l'angiotensine est impliquée dans une myriade de réactions inflammatoires et oxydatifs. Dans des études animales, la perfusion d'angiotensine II augmente dans le rein la production de *tumor necrosis factor* (TNF), la synthèse rénale de l'interleukine-6 et de protéine chimiotactique monocyttaire-1 (MCP-1) et maintient des taux tissulaires élevés du facteur de transcription nucléaire kappa B (NFkB).⁹ L'angiotensine II peut aussi stimuler la production d'ion superoxyde par l'activation des enzymes nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) oxydase et le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase. L'ion superoxyde est un dérivé réactif de l'oxygène (*reactive oxygen species* [ROS]) qui peut endommager les tissus. La NADPH oxydase est présente dans le myocarde avec une augmentation de son activité chez les patients ayant une insuffisance cardiaque. Il existe aussi une association entre la gravité de l'insuffisance rénale et la présence d'une augmentation de l'expression de ROS et de la NADPH oxydase. Ainsi, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale peuvent augmenter les réactions inflammatoires et oxydatives, et également être affectée par ces voies.¹⁰

L'inflammation peut également contribuer à l'anémie par différents mécanismes, y compris l'augmentation de la concentration d'hepcidine. L'hepcidine diminue la disponibilité du fer en diminuant l'absorption intestinale du fer et en inhibant sa libération à partir des hépatocytes et des macrophages.¹¹ Une diminution de l'élimination d'hepcidine, en cas d'insuffisance rénale, peut aggraver la situation et augmenter l'interaction entre l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, l'anémie et l'inflammation.

SYNDROMES CARDIO-RÉNAUX

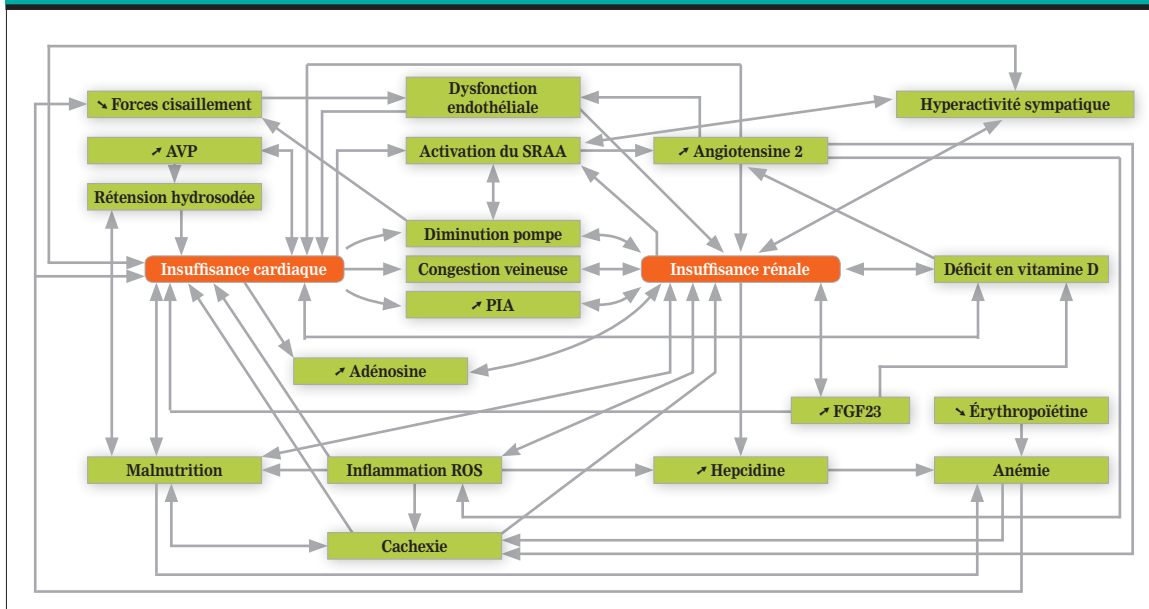


Figure.
SYNDROME
CARDIO-RÉNAL :
SCHÉMA DES
HYPOTHÈSES
PHYSIO-
PATHOLOGIQUES
ET DE LEURS
CONNEXIONS
D'après la réf. 23.
FGF23 : facteur
de croissance des
fibroblastes 23 ;
PIA : pression
intra-abdominale ;
ROS : *reactive
oxygen species* ;
SRAA : système
rénine-angiotensine-
aldostérone.

Dysfonction endothéliale : une aggravation des atteintes

La fonction des cellules endothéliales ne se limite pas à celle d'une simple barrière physique à la surface des vaisseaux. Leurs fonctions comprennent la régulation du tonus vasculaire, des effets anti-inflammatoires, anticoagulants et la modulation de la perméabilité vasculaire.¹²

L'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chronique sont associées de façon indépendante à un dysfonctionnement endothélial.¹³ Cette dysfonction est l'un des principaux contributeurs à l'activité vasomotrice anormale chez les patients avec une insuffisance cardiaque. Le monoxyde d'azote (NO), libéré par les cellules endothéliales, est un régulateur majeur du tonus vasculaire grâce à son puissant effet vasodilatateur. La dysrégulation de NO est considérée comme un contributeur majeur à la dysfonction endothéliale dans le cadre de l'insuffisance cardiaque.

Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer la dysfonction endothéliale dans l'insuffisance cardiaque. Les cellules endothéliales libèrent du NO en réponse aux forces de cisaillement (*shear stress*). Par conséquent, une diminution de ces contraintes secondaire à la défaillance de la pompe est un mécanisme potentiel pour le dysfonctionnement endothélial observé dans l'insuffisance cardiaque.¹⁴ De plus, le *shear stress* dépend non seulement de la circulation sanguine mais aussi de la viscosité sanguine. Cette viscosité est diminuée en cas de baisse de la concentration d'hémoglobine et ainsi peut entraîner une diminution des contraintes de cisaillement et de la vasodilatation. L'anémie induite par l'ischémie, qui est habituelle dans le syndrome cardio-rénal pourrait ainsi contribuer à la diminution de

la contrainte de cisaillement conduisant à une aggravation de la fonction endothéliale et des fonctions cardiaque et rénale.

L'augmentation de l'activité de la NADPH oxydase induite par l'angiotensine II, et l'inactivation du NO par l'ion superoxyde et d'autres ROS, ont également été proposées comme d'autres mécanismes possibles expliquant la dysfonction endothéliale. En outre, l'activité du TNF, qui est augmentée à la fois en cas d'insuffisance cardiaque chronique et d'insuffisance rénale chronique, peut provoquer une régulation négative de la NO synthase et augmenter l'apoptose des cellules endothéliales.¹⁴

D'autres pistes

Athérosclérose

La maladie vasculaire athéroscléreuse est une autre voie commune entre l'insuffisance cardiaque et les maladies rénales. La maladie rénale, y compris l'insuffisance rénale chronique, est un facteur de risque indépendant pour le développement de maladies cardiovasculaires d'origine athéroscléreuse.¹⁵ De même, la maladie athéroscléreuse peut conduire à un dysfonctionnement rénal ; elle est même la principale cause de la maladie rénale chronique d'origine ischémique. Par conséquent, la maladie athéroscléreuse et la maladie rénale peuvent accélérer l'évolution de l'une et de l'autre et prendre part ainsi à la pathogenèse du syndrome cardio-rénal.

Protéinurie

La protéinurie est associée à la fois aux maladies rénales et aux troubles cardiovasculaires. Une association existe même entre le degré d'albuminurie et le risque cardio-rénal.¹⁶ Dans certaines populations, comme les personnes

atteintes de diabète de type 2, la réduction de l'albuminurie en utilisant des mesures thérapeutiques tels que les bloqueurs du système rénine-angiotensine est associée à la fois à une diminution du risque rénal et des effets cardiovasculaires, avec une diminution en particulier du risque d'insuffisance cardiaque. Néanmoins, on ne sait pas s'il existe un lien de causalité direct entre l'albuminurie et la maladie cardio-rénale. L'albuminurie pourrait être uniquement un marqueur des lésions endothéliales qui sont trouvées à la fois au cours des maladies rénales et des maladies cardiovasculaires.

Néanmoins, si elle est suffisamment importante, la protéinurie peut provoquer une rétention hydrique et altérer encore plus les effets hémodynamiques dans le syndrome cardio-rénal.

Anémie et métabolisme du fer

L'association de l'anémie avec l'insuffisance rénale chronique est bien connue, et le traitement de l'anémie est un élément central de la gestion des patients atteints de néphropathie chronique. L'anémie est également fréquente chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et est associée à une morbi-mortalité accrue.¹⁷ L'anémie chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque est non seulement secondaire à l'insuffisance rénale chronique souvent associée mais aussi aux effets néfastes des marqueurs inflammatoires sur l'érythropoïèse et le métabolisme du fer. Comme déjà citée, l'hepcidine, un peptide produit principalement par le foie, est un régulateur important du métabolisme du fer. L'hepcidine est éliminée par les reins, et sa production augmente au cours de l'inflammation. Grâce à l'inhibition de l'absorption intestinale du fer et la libération de fer stockée, l'hepcidine pourrait jouer un rôle majeur dans l'anémie de l'insuffisance rénale. L'activation des voies inflammatoires dans l'insuffisance cardiaque peut contribuer à l'anémie observée dans l'insuffisance cardiaque. Une étude a révélé que, chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, l'homéostasie du fer était anormale et que les niveaux de fer circulant et fonctionnels sont diminués, même chez ceux qui ont des concentrations normales de ferritine.¹⁸ En outre, les anomalies de l'homéostasie du fer chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont été associées de façon plus importante que l'anémie à une diminution de la capacité d'exercice et une moins bonne survie.

L'anémie peut aussi entraîner ou aggraver l'insuffisance cardiaque par d'autres mécanismes, y compris un effet direct sur l'aggravation hémodynamique et la dysfonction endothéliale. Par conséquent, l'anémie et une diminution de métabolisme du fer ont un rôle majeur dans la pathogenèse du syndrome cardio-rénal.

État nutritionnel

La cachexie latente ou manifeste, y compris la fonte des muscles et des graisses, est fréquemment observée chez les patients atteints de néphropathie chronique et ceux

souffrant d'insuffisance cardiaque, chez qui elle est un facteur de risque important de morbi-mortalité.¹⁹ Les causes de la cachexie d'origine cardiaque et rénale sont multifactorielles. La diminution de l'apport nutritionnel, en raison de l'anorexie, et la réduction de l'absorption des nutriments sont des facteurs qui peuvent causer une atrophie musculaire dans de nombreuses maladies chroniques.

Cependant, les voies neuro-hormonales et inflammatoires jouent aussi des rôles importants dans la pathogenèse de la cachexie. Le système rénine-angiotensine-aldostérone, que l'on sait impliqué dans la pathogenèse de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale chronique, est également un contributeur majeur à la cachexie. En effet, son activation dans ces conditions entraîne une augmentation de la production de l'angiotensine II, qui provoque une atrophie musculaire, et entraîne une augmentation de l'activité de la NADPH oxydase, produisant à son tour des ROS. L'angiotensine II s'associe également à une anorexie en raison de son effet central, ce qui conduit à une augmentation de l'atrophie musculaire. La cachexie est un facteur de risque indépendant de mauvais pronostic à la fois en cas d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale. Cependant, les mécanismes physiopathologiques qui relient cachexie et morbi-mortalité n'ont pas été clairement élucidés.

Carence en vitamine D

L'insuffisance rénale chronique est associée à une carence en vitamine D. L'expression des récepteurs de la vitamine D dans divers types de cellules, et par conséquent le rôle de la vitamine D dans une grande variété de conditions physiologiques et pathologiques, a été étudiée. En outre, l'insuffisance cardiaque est aussi associée à un déficit en vitamine D.²⁰ Les mécanismes pour cette association pourraient être, au moins en partie, liés à des effets de la régulation de la vitamine D sur la pression artérielle et la parathormone. Des preuves existent également montrant que le calcitriol par voie intraveineuse diminue les concentrations d'angiotensine II et est associé à une diminution de l'hypertrophie ventriculaire chez les patients en hémodialyse ayant une hyperparathyroïdie secondaire. Dans un modèle murin, la délétion spécifique dans les cardiomyocytes du gène du récepteur de la vitamine D est associée à une augmentation de taille des myocytes et à une hypertrophie ventriculaire gauche.

Ces résultats, ainsi que la contribution connue de la dysrégulation de la vitamine D dans l'insuffisance rénale, suggèrent un rôle possible de la carence en vitamine D dans la pathogenèse du syndrome cardio-rénal avec un rôle thérapeutique potentiel.

Facteur de croissance des fibroblastes 23

Le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) est un régulateur majeur des niveaux de phosphate sérique, de l'excrétion urinaire du phosphate et de la modulation

du calcitriol (1,25 [OH]₂D₃). Les patients atteints de maladie rénale chronique ont une augmentation des taux circulants de FGF23.²¹ Des concentrations élevées de FGF23 sont également associées de façon indépendante avec l'hypertrophie ventriculaire gauche.²² Une étude a montré que cette hypertrophie peut être observée après injection intramyocardique ou intraveineuse de FGF23 chez la souris, et que, dans un modèle animal de maladie rénale chronique, la présence d'un bloqueur du récepteur du FGF23 pourrait atténuer l'hypertrophie ventriculaire. Une autre étude a montré que la concentration sérique de FGF23 est un facteur prédictif indépendant de mortalité dans une cohorte de patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique. Par conséquent, le FGF23 pourrait avoir un rôle important dans la pathogenèse des syndromes cardio-rénaux et être une cible thérapeutique.

UN ÉCHEVEAU COMPLEXE

Les mécanismes physiopathologiques du syndrome cardio-rénal sont complexes et ne peuvent se limiter à un simple effet hémodynamique. Ils sont résumés dans la figure p. 613. La meilleure compréhension de ceux-ci ouvre des voies de connaissance mais aussi pour la prise en charge thérapeutique de ces patients. 

RÉSUMÉ PHYSIOPATHOLOGIE DES SYNDROMES CARDIO-RÉNAUX

La physiopathologie des syndromes cardio-rénaux est de mieux en mieux comprise. La vision classique était une dysfonction systolique ventriculaire gauche, conduisant à une diminution du flux sanguin rénal. Même si ce mécanisme a encore un sens en tant que facteur contribuant au syndrome cardio-rénal, son rôle en tant que composant physiopathologique principal du syndrome, ou même comme le facteur hémodynamique essentiel sous-jacent, a été contesté par des découvertes récentes. En termes d'hémodynamique, la place de la congestion veineuse est de plus en plus retenue, comme le montre l'augmentation de la pression abdominale. Par ailleurs, la place de mécanismes neuro-hormonaux est mise en avant en particulier par le biais du système nerveux autonome, le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'arginine vasopressine, l'adénosine et les médiateurs inflammatoires. Des anomalies de la fonction endothéliale sont aussi responsables d'une aggravation des lésions, en particulier par le biais de la diminution des forces de cisaillement. Enfin, l'athérosclérose, la protéinurie, l'anémie avec des modifications du métabolisme du fer, l'état nutritionnel et la carence en vitamine D ainsi que des modifications du FGF23 sont autant de pistes qui permettent de réfléchir à de nouvelles voies multimodales de prise en charge thérapeutique.

SUMMARY PATHOPHYSIOLOGY OF CARDIORENAL SYNDROME

The pathophysiology of cardiorenal syndromes (SCR) is becoming better understood. The traditional view was that the left ventricular systolic dysfunction leads to a decrease in renal blood flow. Although this mechanism still makes sense as a contributing factor to SCR, its role as the principal pathophysiological SCR component or even as essential hemodynamic underlying factor has been challenged by recent discoveries. Regarding hemodynamic, the role of increased venous pressure is more and more accepted as demonstrated by the increase in abdominal pressure. Moreover, the role of neurohormonal mechanisms is emphasized in particular through the autonomic nervous system, the renin angiotensin aldosterone system, arginine vasopressin, adenosine and inflammatory mediators. Abnormal endothelial function is also responsible for a worsening of lesions especially through the reduction of shear stress. Finally, atherosclerosis, proteinuria, anemia with iron metabolism modifications, the nutritional status and vitamin D deficiency as well as FGF23 changes may be important and could represent interesting new therapeutic approaches in patients with SCR.

RÉFÉRENCES

1. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
2. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010;121:2592-600.
3. Mullen W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:300-6.
4. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986;59:297-309.
5. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005;99:S57-65.
6. Jaisser F, Swynghedauw B, Delcayre C. The mineralocorticoid receptor in heart: different effects in different cells. *Hypertension* 2001;57:679-80.
7. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, Levine TB, Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1385-90.
8. Vallon V, Miracle C, Thomson S. Adenosine and kidney function: potential implications in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:176-87.
9. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int Suppl* 2002;82:S12-22.
10. Vaziri ND, Dicus M, Ho ND, Boroujerdi-Rad L, Sindhu RK. Oxidative stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH oxidase in renal insufficiency. *Kidney Int* 2003;63:179-85.
11. Young B, Zaritsky J. Hepcidin for clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1384-7.
12. Pan S. Molecular mechanisms responsible for the atheroprotective effects of laminar shear stress. *Antioxid Redox Signal* 2009;11:1669-82.
13. Verbeke FH, Pannier B, Guérin AP, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Flow-mediated vasodilation in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2009-15.
14. Ferrari R, Bachetti T, Agnoletti L, Comini L, Curello S. Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:G41-7.
15. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. ; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
16. Karalliedde J, Viberti G. Proteinuria in diabetes: bystander or pathway to cardiorenal disease? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2020-7.
17. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-5.
18. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-6.
19. Tan BH, Fearon KC. Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:400-7.
20. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:105-12.
21. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl* 2011;79:S24-7.
22. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393-408.
23. Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, Darabian S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:99-111.

Syndrome cardio-rénal : prise en charge diagnostique et thérapeutique

Insuffisance cardiaque : un pronostic vital en jeu dès le début de l'atteinte rénale

FLORENCE
SENS^{*,***}
ÉRIC POULIQUEN^{***}
SANDRINE
LEMOINE^{***, #}
ÉRIC BONNEFOY-
CUDRAZ^{***, ##}
LAURENT
JUILLARD^{***, #}

* Néphrologie,
hypertension artérielle
et dialyse, hôpital
Édouard-Herriot,
Hospices civils de
Lyon

** Pôle information
médicale, évaluation,
recherche, Hospices
civils de Lyon

*** Université Lyon-1
et F-CRIN INI-CRCT
(Cardiovascular and
Renal Clinical Trials)
Network, Nancy

Inserm UMR-1060,
laboratoire CarMeN,
université Lyon-1

Unité de soins
intensifs de
cardiologie, hôpital
Louis-Pradel, Hospices
civils de Lyon, Lyon,
France

florence.sens
@chu-lyon.fr

La survenue d'une défaillance rénale au cours de l'insuffisance cardiaque est fréquente et souvent négligée : 50 à 60 % des patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë ont une dysfonction rénale,¹ et plus d'un tiers des insuffisants cardiaques chroniques ont une maladie rénale chronique.² L'existence d'une insuffisance rénale, même modérée, constitue un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité.^{2,3}

Le terme de « syndrome cardio-rénal » a émergé de la constatation clinique de l'interdépendance des dysfonctions cardiaques et rénales. Un consensus d'experts a proposé, en 2008, une classification de ces syndromes⁴ qui tient compte de l'organe primitivement défaillant d'une part, et de la cinétique de la défaillance d'autre part.

Notre approche est celle du diagnostic et du traitement des syndromes cardio-rénaux de types 1 et 2, dans lesquels une défaillance cardiaque se complique d'une atteinte rénale.

Diagnostiquer l'insuffisance cardiaque

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque est évoqué devant l'association de symptômes et de signes physiques, radiographiques, biologiques, électrocardiographiques et échocardiographiques d'insuffisance cardiaque.⁵ Le dosage d'un peptide natriurétique (*brain natriuretic peptide* [BNP] ou *N-terminal pro-BNP* [NT-proBNP]) peut être contributif par sa forte valeur prédictive négative ; ces peptides étant élevés dans l'insuffisance rénale, leur augmentation ne peut cependant pas, à elle seule, faire le diagnostic d'insuffisance cardiaque.

La confirmation diagnostique nécessite la preuve d'une dysfonction cardiaque par l'échocardiographie. Elle permet d'évaluer la fonction systolique ventriculaire gauche (FEVG) (insuffisance cardiaque à FEVG altérée retenue en cas de FEVG inférieure à 40 %), la fonction diastolique gauche, le retentissement de la dysfonction gauche (dilatation auriculaire gauche et hypertension artérielle pulmonaire), la fonction droite, les valves cardiaques, la pression veineuse centrale et le débit cardiaque.

Évaluer la sévérité de l'insuffisance cardiaque

Les facteurs de mauvais pronostic sont rappelés dans les recommandations de la Haute Autorité de santé.⁵ Ils dépendent du terrain (âge, diabète, origine ischémique...), de la tolérance au repos et à l'effort, et de paramètres biologiques, électrocardiographiques et échographiques.

Diagnostiquer le syndrome cardio-rénal de type 1 ou 2

Le diagnostic de syndrome cardio-rénal de type 1 ou 2 repose sur l'association :⁵

- d'une insuffisance cardiaque sévère, c'est-à-dire compliquée de décompensations régulières, d'un bas débit chronique et/ou d'une congestion veineuse invalidante ;
- et d'une insuffisance rénale non expliquée par d'autres causes.

Tout diagnostic de syndrome cardio-rénal, qu'il soit aigu ou chronique, implique l'évaluation étiologique habituelle d'une insuffisance rénale : il s'agit d'un diagnostic d'élimination, soit en l'absence de comorbidités, soit parce que les comorbidités (hypertension artérielle, diabète) n'expliquent pas la sévérité de l'insuffisance rénale.

La distinction entre syndrome cardio-rénal de type 1 et 2 repose sur :

- la cinétique de la dégradation rénale, qui suit le plus souvent celle de la défaillance cardiaque (aiguë dans le type 1, progressive dans le type 2) ;
- et la fonction rénale en dehors des épisodes de décompensation cardiaque (normale dans le type 1, altérée dans le type 2).

Quantifier l'insuffisance rénale

La stadification de l'insuffisance rénale est difficile dans cette population. Les formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire, que ce soit la formule CKD-Epi ou le MDRD, surestiment la fonction rénale. En outre, il est souvent difficile de différencier l'origine organique

SYNDROMES CARDIO-RÉNAUX

et fonctionnelle de la défaillance rénale. Une prise en charge triple (médecin généraliste, cardiologue, néphrologue) est donc nécessaire.

Traitement non médicamenteux : constant

Le traitement comporte toujours une approche non pharmacologique. Elle associe une éducation thérapeutique et une approche diététique individualisées.⁵

Règles hygiéno-diététiques

Elle comportent les volets suivants (v. tableau) :

- restriction sodée ; modérée (6 g/j), sauf dans les situations aiguës ou résistantes aux diurétiques (4 g/j) ;
- restriction hydrique ; modérée (< 1,5 L/j) mais stable ; stricte (< 1 L/j) en cas d'hyponatrémie ou de décompensation aiguë ;
- prévention de la dénutrition ;
- lutte contre la sédentarité ; en cas de déconditionnement à l'effort, réadaptation cardiaque.

Autosurveillance et identification des signes d'alerte

Les patients doivent assurer une autosurveillance de leur poids 2 à 3 fois par semaine et savoir reconnaître les signes de décompensation, pour favoriser leur sécurité et leur adhésion.

Traitement de première intention (syndromes cardio-rénaux de types 1 et 2)

Optimiser le traitement de l'insuffisance cardiaque

Les recommandations des sociétés savantes internationales de cardiologie (*American Heart Association, American College of Cardiology Foundation, European Society of Cardiology*, Société française de cardiologie),^{6,8} ainsi que celles du Guide du parcours de soins *Insuffisance cardiaque* de la Haute Autorité de santé⁵ doivent être rigoureusement respectées.

Traitement médicamenteux

En cas d'insuffisance cardiaque stable avec une FEVG inférieure à 40 %, le traitement standard comprend un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un bêtabloquant. La spironolactone est proposée chez les patients symptomatiques ayant une FEVG inférieure à 35 %, en l'absence d'hyperkaliémie ou d'insuffisance rénale avancée.

En cas d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, la dysfonction provient d'une défaillance diastolique. Il s'agit d'une entité distincte dans laquelle il n'existe aucune recommandation de fort niveau de preuve. Le traitement reprend le plus souvent les principes de l'insuffisance cardiaque avec FEVG inférieure à 40 %.

SYNTHÈSE DE L'APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DANS LE SYNDROME CARDIO-RÉNAL DE TYPE 2

Approche thérapeutique systématique

Règles hygiéno-diététiques

- Restriction sodée (systématique) - Restriction hydrique (à adapter)
- Lutte contre la dénutrition
- Activité physique adaptée (réadaptation cardiaque si nécessaire)

Traitement médicamenteux de première intention

- Traitement causal de la cardiopathie (si disponible)
- Optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque (conformité aux recommandations)
- Adaptation régulière du traitement diurétique - bi- ou trithérapie diurétique si nécessaire
- Suivi rapproché triple : médecin traitant, cardiologue, néphrologue

Traitement du syndrome cardio-rénal résistant

- Vérification de la réalité de la résistance aux diurétiques
- Information claire en vue d'une décision médicale partagée
- Transplantation cardiaque ± rénale (< 65 ans, absence de comorbidités sévères et d'hypertension artérielle pulmonaire fixée)
- Technique d'extraction hydrosodée : ultrafiltration isolée, hémodialyse, dialyse péritonéale
- Assistance ventriculaire
- Soins palliatifs et fin de vie

Tableau.

L'insuffisance cardiaque droite est susceptible de compliquer les deux formes de dysfonctions ventriculaires gauches, et peut être isolée. Elle pose des problèmes spécifiques, en lien avec le dysfonctionnement rénal secondaire à la congestion veineuse, et en raison d'une ascite fréquente.

Approche interventionnelle

La pose d'un défibrillateur peut être indiquée, en dehors de situations de fin de vie, en prévention primaire ou secondaire de la survenue de troubles du rythme cardiaque.

Une resynchronisation cardiaque permet, en cas de bloc de branche avec dysfonction systolique symptomatique, de synchroniser la contraction des ventricules et donc d'optimiser la contraction cardiaque.

SYNDROMES CARDIO-RÉNAUX

Adapter le traitement diurétique

Les diurétiques de l'anse sont utilisés en première intention. La voie intraveineuse est privilégiée dans les situations aiguës et sévères, et l'utilisation d'une dose initiale au double de la dose antérieure est habituelle. La recherche de la dose minimale efficace doit faire l'objet d'une titration adaptée à la tolérance de la surcharge.

En cas de réponse insuffisante à de fortes posologies (250 ou 500 mg de furosémide), après vérification du respect de la restriction hydrosodée, plusieurs attitudes sont envisageables :

- poursuivre l'augmentation des diurétiques de l'anse jusqu'à la posologie maximale autorisée (1 000 mg/j pour le furosémide, 25 mg pour le bumétanide) ;
- ajouter un deuxième, voire un troisième diurétique (hydrochlorothiazide ou antialdostérone). Les thiazidiques sont particulièrement efficaces en association avec les diurétiques de l'anse, mais une restriction hydrique doit accompagner leur prescription pour limiter le risque d'hyponatrémie. Les diurétiques antialdostérone, classiquement contre-indiqués dans l'insuffisance rénale sévère, sont autorisés sous surveillance stricte (kaliémie et créatininémie) chez les patients ayant une hypokaliémie non contrôlée par les autres classes.

L'association de plusieurs diurétiques expose le patient à un risque de dyskaliémie. La kaliémie doit faire l'objet d'un suivi hebdomadaire lors de toute modification thérapeutique, et toute hypokaliémie doit être corrigée par un diurétique antialdostérone et/ou une supplémentation potassique.

Traitement des syndromes cardio-rénaux sévères ou résistants

Définition de la résistance aux diurétiques

On établit ce diagnostic lorsqu'il persiste des signes congestifs malgré un traitement optimal de l'insuffisance cardiaque, une restriction hydrosodée respectée et une association de diurétiques à posologie maximale tolérée.

Cette situation marque un tournant pronostique dans l'évolution du syndrome cardio-rénal. Il convient alors de discuter le recours, transitoire ou définitif, à diverses approches (v. tableau).

Approche interventionnelle cardiologique

Transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque se discute pour les patients de moins de 65 ans avec une insuffisance cardiaque sévère, résistant au traitement optimal et à haut risque de mortalité à un an.⁵⁻⁸

Chez les patients accessibles à une greffe cardiaque avec un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 40 mL/min/1,73 m², une expertise néphrologique doit préciser s'il existe une indication de transplantation rénale associée.

Assistance mono- ou biventriculaire

Le dispositif d'assistance ventriculaire est une pompe artificielle, à débit continu ou pulsé, utilisée en cas d'insuffisance cardiaque chronique grave sans alternative thérapeutique à court terme. Son recours reste rare.

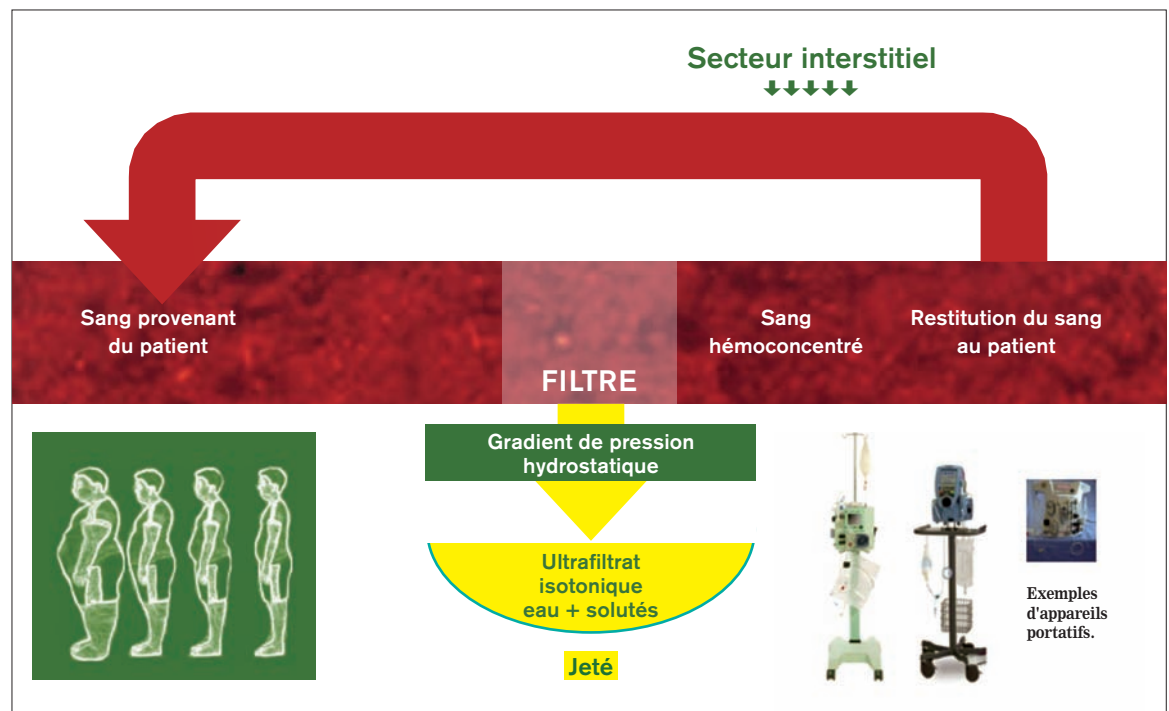


Figure 1.
ULTRAFILTRATION
ISOLÉE.

SYNDROMES CARDIO-RÉNAUX

Techniques d'extraction hydrosodée : ultrafiltration isolée, dialyse péritonéale, hémodialyse

Ultrafiltration isolée

L'ultrafiltration consiste à retirer du patient, à partir d'un circuit extracorporel, un liquide appelé ultrafiltrat (fig. 1). Ce liquide est obtenu en appliquant une pression sur le secteur sanguin en regard d'une membrane semi-perméable, permettant une extraction d'eau et de petites molécules (ions, urée, créatinine). L'ultrafiltrat est isotonique, c'est-à-dire qu'il a une concentration en ions identique au plasma du patient. Il permet de dépléter le patient d'une surcharge hydrosodée. Le sang hémocentré est restitué au patient. L'ultrafiltration peut être réalisée sur des générateurs de dialyse ou sur des machines dédiées de petite taille très largement automatisées, autorisant leur usage en soins intensifs de cardiologie, voire en unité de surveillance continue.

Cette technique est utilisée depuis plusieurs dizaines d'années pour le contrôle des signes congestifs, le plus souvent en réanimation. Elle permet une déplétion hydrosodée maîtrisée et à faible risque de troubles hydro-électrolytiques. Par rapport aux diurétiques, son moindre impact sur la régulation rénine-angiotensine permettrait de désamorcer la composante hormonale du cercle vicieux cardio-rénal.

Malgré des publications initialement prometteuses, son utilisation à grande échelle est sujette à débat. Deux essais randomisés, en 2005 et 2007,^{9,10} concluaient à une majoration de la perte de poids et à une diminution des réhospitalisations grâce au recours à l'ultrafiltration ; mais l'étude CARESS en 2012 s'est soldée par un critère combiné « perte de poids-fonction rénale » en défaveur de la technique d'ultrafiltration et une majoration des événements indésirables.¹¹

À l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus sur la place de l'ultrafiltration dans le syndrome cardio-rénal. Elle peut être proposée après information claire et appropriée sur la mise en jeu du pronostic vital et rénal. Les recommandations plaident pour une sélection de patients en décompensation cardiaque résistante aux diurétiques.

Dialyse péritonéale

Le recours à la dialyse péritonéale nécessite l'implantation chirurgicale d'un cathéter abdominal dont l'extrémité est intrapéritonéale. Une à plusieurs fois par jour, un soluté riche en glucose ou en polymères du glucose est infusé dans la cavité péritonéale (environ 1,5-2L) (fig. 2A). Ce liquide engendre une extraction d'eau et de sel *via* les capillaires péritonéaux par phénomène osmotique et diffusif. Après quelques heures de stase, le liquide péritonéal, enrichi en eau, ions et petites molécules, est évacué.

La dialyse péritonéale permet une extraction hydrosodée continue et bien tolérée, et n'implique pas de circulation extracorporelle. Son adaptabilité permet un

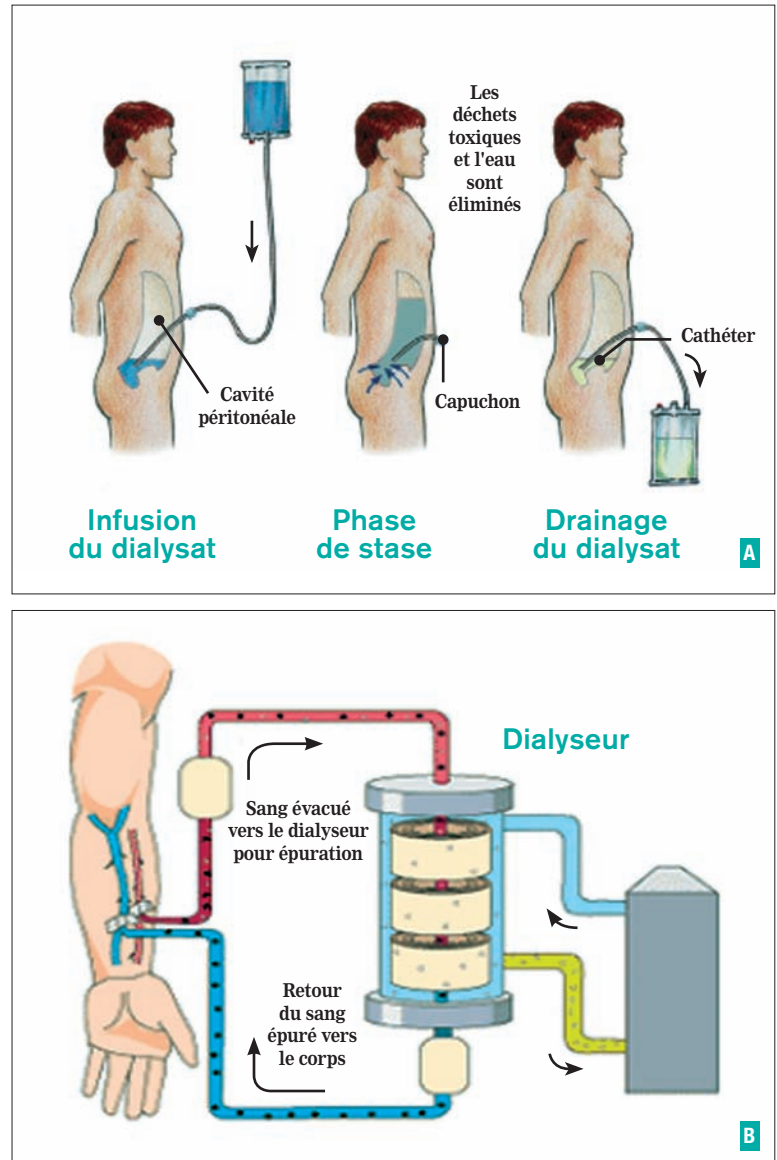


Figure 2. DIALYSE PÉRITONÉALE (A) ET HÉMODIALYSE (B).

schéma thérapeutique au plus près des besoins du patient. Elle préserve la fonction rénale résiduelle, et peut être sevrée sans difficulté.

Le premier cas de recours à la dialyse péritonéale en traitement de l'insuffisance cardiaque date de 1949. Depuis cette date, de nombreuses études, toutes de type avant/après et sans groupe contrôle, ont évalué positivement cette technique.¹²⁻¹⁴ Une équipe¹² a démontré, en 2012, une amélioration des symptômes. Une autre¹³ a noté une diminution des hospitalisations et une amélioration fonctionnelle (qualité de vie, stade de la *New York Heart Association*, marche). Plus récemment, une équipe française¹⁴ a montré, à partir de 126 patients, une diminution

F. Sens,
É. Pouliquen,
S. Lemoine
et É. Bonnefoy-Cudraz
déclarent n'avoir
aucun lien d'intérêts.
L. Juillard déclare
une activité
de consultant
auprès de Baxter
et Fresenius.

des hospitalisations, une amélioration de la FEVG, et une bonne tolérance.

La dialyse péritonéale, malgré l'absence d'essais randomisés validant la technique dans cette indication, semble apporter un bénéfice en termes de tolérance fonctionnelle, de réhospitalisations et de qualité de vie. Son application reste en pratique réservée aux syndromes cardio-rénaux de type 2, en raison de difficultés à initier cette technique dans les situations aiguës.

Hémodialyse

L'hémodialyse permet d'associer, à partir d'une circulation extracorporelle, le principe de l'ultrafiltration isolée (extraction d'un ultrafiltrat isotonique) et une épuration sanguine (fig. 2B). Elle offre, par rapport à l'ultrafiltration isolée, l'avantage d'une grande accessibilité dans les centres de dialyse français.

L'hémodialyse permet, par rapport à la dialyse péritonéale, de débiter la technique sans délai. Elle risque cependant, en cas d'instabilité hémodynamique ou d'extraction hydrosodée rapide, de favoriser une perte de fonction rénale qui rendra le sevrage de la technique difficile. Le choix de la voie d'abord est également délicat, avec un risque infectieux en cas de cathéter, et cardiaque en cas de fistule.

Le bénéfice de l'hémodialyse dans les syndromes cardio-rénaux de types 1 et 2, malgré un recours très fréquent, n'a été validé par aucun essai randomisé. Les données de registre,¹⁵ avec les limites liées à une approche rétrospective, seraient en faveur d'une meilleure survie en hémodialyse par rapport à la dialyse péritonéale.

Traitement symptomatique et palliatif

Chez ces patients, le pronostic vital et fonctionnel est altéré à court terme. Une information claire et compréhensible est apportée au patient et à son entourage sur la sévérité de l'insuffisance cardiaque et la faible espérance de vie en l'absence de transplantation. Le caractère palliatif des techniques autres que la transplantation est précisé. À la lumière de ces explications, le patient réalise un choix éclairé. Si sa décision se porte sur une non-escalade thérapeutique, une prise en charge palliative s'ajoute aux suivis cardiologique et néphrologique. Quelle que soit la décision du patient, la rédaction de directives anticipées et la désignation d'une personne de confiance sont encouragées.

L'ATTEINTE RÉNALE NE DOIT PAS ÊTRE NÉGLIGÉE

Les syndromes cardio-rénaux constituent une entité physiopathologique large et hétérogène. Dès l'apparition d'une insuffisance rénale, même modérée, le pronostic vital des patients est en jeu. Les cas de résistance vraie aux diurétiques sont rares si l'approche diététique et médicamenteuse est rigoureuse. Ils s'accompagnent d'une mortalité élevée. Une approche multi-

disciplinaire (médecin traitant, cardiologue, néphrologue, réanimateur) prenant en compte les souhaits du patient est nécessaire. Les différentes thérapeutiques (chirurgicales ou méthodes d'ultrafiltration) semblent complémentaires et peuvent se succéder selon l'évolution du patient. Les techniques d'extraction hydrosodée, bien qu'elles n'aient pas démontré à ce jour de bénéfice sur la survie, semblent une option à considérer dans des situations d'impasse thérapeutique pour prévenir les décompensations cardiaques et/ou apporter un soulagement symptomatique. La mise en place d'essais randomisés évaluant la balance bénéfices-risques de ces thérapeutiques invasives, largement utilisées en pratique courante, semble plus que jamais nécessaire. ☞

RÉSUMÉ SYNDROME CARDIO-RÉNAL : PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

La survenue d'une défaillance rénale au cours de l'insuffisance cardiaque congestive, bien que fréquente, est souvent négligée. Cependant, le pronostic vital des patients est en jeu dès l'apparition d'une insuffisance rénale, même modérée. L'approche initiale associe une application rigoureuse des recommandations, une prise en charge conjointe cardionéphrologique et un suivi rapproché impliquant la participation active du médecin traitant. Les situations de résistance vraie aux diurétiques sont rares et souvent tardives. Mais elles marquent un tournant pronostique majeur. Elles s'accompagnent d'une mortalité élevée mais imprévisible sur le plan individuel. Une approche multidisciplinaire prenant en compte les souhaits du patient est nécessaire. Plusieurs thérapeutiques sont envisageables et éventuellement complémentaires : transplantation cardiaque, extraction hydrosodée (par ultrafiltration, hémodialyse ou dialyse péritonéale), recours aux amines, assistance ventriculaire et/ou prise en charge palliative. Les techniques d'extraction hydrosodée, bien qu'elles n'aient pas démontré de bénéfice sur la survie, semblent espacer les réhospitalisations et apporter un soulagement symptomatique. La réalisation d'essais randomisés est plus que jamais nécessaire.

SUMMARY CARDIORENAL SYNDROME: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACHES

Kidney dysfunction during congestive heart failure, although frequent, is often neglected. Yet, it represents a life-threatening condition, even when the kidney dysfunction is moderate. The initial approach involves strict application of recommendations, cardiologic and nephrologic joined management and close follow-up involving patient's general practitioner. Cases of true diuretics resistance are infrequent and late. Yet, it represents a significant turning point. Mortality is high, with a major individual unpredictability. A multidisciplinary approach is needed, which has to take into account patient's preferences. Several treatments may be discussed and are sometimes joined: cardiac transplantation, water and salt extraction (using ultrafiltration, hemodialysis or peritoneal dialysis), vasoconstrictive drugs, ventricular assistance devices and palliative care. Water and salt extraction techniques seem to space out hospitalizations and to provide symptomatic relief even though no benefit on patient survival has been demonstrated to date. The need for randomized clinical trials is mandatory.

SYNDROMES CARDIO-RÉNAUX

RÉFÉRENCES

1. Verdiani V, Lastrucci V, Nozzoli C. Worsening renal function in patients hospitalized with acute heart failure: risk factors and prognostic significances. *Int J Nephrol*. 2010;2011:785974.
2. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455-69.
3. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1106-13.
4. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al.; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-11.5.
5. Haute Autorité de santé. Guide du parcours de soins Insuffisance cardiaque. HAS, 2014. <http://bit.ly/1Xw26Wv>
6. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al.; ESC committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
7. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al.; ESC committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803-69.
8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-90.
9. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2043-6.
10. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-83.
11. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-304.
12. Koch M, Haastert B, Kohnle M, et al. Peritoneal dialysis relieves clinical symptoms and is well tolerated in patients with refractory heart failure and chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail* 2012;14:530-9.
13. Núñez J, González M, Miñana G, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis as a therapeutic alternative in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:540-8.
14. Courivaud C, Kazory A, Crépin T, et al. Peritoneal dialysis reduces the number of hospitalization days in heart failure patients refractory to diuretics. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 2014;34:100-8.
15. Sens F, Schott-Pethelaz AM, Labeeuw M, Colin C, Villar E, REIN Registry. Survival advantage of hemodialysis relative to peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease and congestive heart failure. *Kidney Int* 2011;80:970-7.

larevuedupraticien

Abonnez-vous dès maintenant à vos revues sur tablette et smartphone

▶ Lecture disponible en
MODE DÉCONNECTÉ

Abonnez-vous sur :
www.larevuedupraticien.fr/abonnements



APPLICATIONS DISPONIBLES SUR



TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN